



TITLE:

常温下冠血流遮断(Anoxic Cardiac Arrest)の安全限界に関する実験的研究

AUTHOR(S):

小田, 達郎

CITATION:

小田, 達郎. 常温下冠血流遮断(Anoxic Cardiac Arrest)の安全限界に関する実験的研究. 日本外科宝函 1975, 44(4): 313-329

ISSUE DATE:

1975-07-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208076>

RIGHT:

常温下冠血流遮断 (Anoxic Cardiac Arrest) の安全限界に関する実験的研究

山口大学医学部第1外科学教室 (主任：八牧力雄教授)

小 田 達 郎

〔原稿受付：昭和50年5月7日〕

Normothermic Anoxic Arrest of the Canine Heart : Estimation of the Safe Period

by

TATSURO ODA

The 1st Surgical Division, Yamaguchi University School of Medicine

(Director : Prof. Dr. RIKIO YAMAKI)

1) The purpose of this paper is to study the safe period of anoxic arrest under normothermia.

2) In dogs, a bilateral thoracotomy was performed through the fourth intercostal space. Anoxic arrest of an arbitrary duration with extracorporeal perfusion was established by crossclamping the aorta and pulmonary artery through the transverse sinus (Fig. 1). Twenty minutes after declamping cardiac resuscitation was begun. Before and after anoxic arrest, the arterial mean pressure, coronary arteriovenous lactate difference, and intramyocardial oxygen tension were measured. Ultrastructural alterations in the myocardium were also evaluated.

3) Results.

i) The decreasing rate of arterial mean pressure after anoxic arrest increased nearly in proportion to its duration. It may be assumed practically, but not statistically, that the safe period is 30 minutes in so far as the duration of the arrest is concerned (Table 1 and Fig. 2).

ii) The coronary arteriovenous lactate difference was converted from the positive to the negative by crossclamping the ascending aorta. With an arrest of 60 minutes or less, the negative balance progressively increased nearly in proportion to its duration, while this value did not increase any further when the heart was arrested for more than 60 minutes. Consequently, the safe period is believed to be 60 minutes in terms of intramyocardial anaerobic metabolism (Table 2 and Fig. 3).

iii) The measurement of intramyocardial oxygen tension revealed that reactive hyperemia after release occurred when the heart was stopped for 90 minutes or less, but it did not

Key words : Anoxic Arrest, Mean Arterial Pressure, Lactate, Intramyocardial Oxygen Tension, Myocardial Ultrastructure.

Present address : The 1st Surgical Division, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Yamaguchi, Japan. 〒755.

occur when arrested for more than 90 minutes (Figs. 4 and 5).

iv) Ultrastructural alterations in the myocardium developed when the ascending aorta was clamped for more than 60 minutes; e.g., intracellular edema, clumping and margination of nuclear chromatin, decrease or disappearance of glycogen granules, and findings of mitochondria such as decrease in matrix density, rupture and loss of cristae, vacuolization, and swelling (Figs. 6-12). It may be said that the normal structure of the myocardium can be well maintained after anoxic arrest of 60 minutes or less.

v) Judging from the above mentioned data, it may be concluded that the safe period of anoxic arrest is 30 minutes.

I 緒 言

開心術に際し、心内操作を容易かつ確実にを行うためには、静止した無血野を得ることが必要である。この目的のために、一定時間の上行大動脈遮断による阻血性心拍停止法がしばしば用いられている。当然のことながら、冠血流遮断には時間的制限があり、この安全限界に関して古くから論議されてきたが、いまだ明確な結論は得られていない。その第1の理由は、「安全限界」なる言葉の解釈が人によって異なっていたからである。たとえば、心筋が組織学的あるいは生化学的に障害されない最長の冠血流遮断時間を以て安全限界とするもの、心筋が何らかの形で障害されても、血流再開によって比較的容易に回復し得る最長の遮断時間を以て安全限界とするもの、臨床経験から、すなわちある時間血流を遮断して開心術を行った後、大した障害を残すことなく回復した場合から安全限界を推定するもの等がある。第2の理由は、安全限界を決定するのに用いられた方法が、人によってそれぞれ異なっていたからであろう。

文献より蒐集した、それぞれの研究者の常温下 anoxi carrest の安全限界およびそれを決定した方法は下記の如くである。

臨床的研究

野沢²⁵⁾(1970): 15分, 冠動・静脈乳酸較差。

近森⁴⁾(1968): 30分, 電顕像。

MacGregor²⁰⁾(1972): 45分, ポラログラフィー。

Kirsch¹⁶⁾(1972): 60分, 手術成績, 但し独自の心停止剤を使用。

実験的研究

Greenberg¹²⁾(1961): 10分, 左室機能曲線および心筋内酸素張力。

Miller²²⁾(1964): 30分, 電顕像。

Sato²⁷⁾(1967): 15分, 血清酸素。

Ebert⁸⁾(1962): 20分, 左室機能曲線。

なお、Bloodwell 等²⁾は多数の弁置換症例を対象とし、常温下で26—90分(平均38分)の心筋阻血を行い、死亡率、罹病率、心蘇生の難易、心不全および心筋梗塞の発生頻度、血清酵素、電顕像より見て、冠灌流下に手術を行った症例と比較しても差異を認めなかったと報告している。MacGregor 等²⁰⁾は前述の如くおよその安全限界は45分であるとしながらも、個々の心臓の代謝能力に依存することが大きく、一律に決定すべきものでないとしていることは注目に値する。

我々は常温下における心筋阻血時間の安全限界を知るためにこの実験的研究を行ったのであるが、阻血により心筋は何らかの障害を蒙ろうとも、血流再開により比較的容易に回復し、直ちに生命を維持するに足る機能を営み得る阻血の最長時間を以て安全限界と定義し、これを機能および形態の両面より判定せんとした。

II 対象および方法

体重9—16kgの雑種成犬22匹を用い、sodium pentobarbital (Nembutal) 30mg/kgの静脈麻酔後、気管内に挿管し、容量規定型呼吸器を用い、空気による陰、陽圧呼吸を行った。全実験期間を通して、動脈圧および中心静脈圧(左股動・静脈よりそれぞれ細管を挿入)、中部食道温および直腸温を測定し、心電図(第2肢誘導)を記録した。

第4肋骨で、胸骨横断による両側開胸を行い、奇静脈を結紮した後、上・下大静脈、上行大動脈、肺動脈の周囲に遮断用テープを繞らした。冠状静脈血採取用細管を右心耳より右房内に留置し、減圧管を心尖より左室内に挿入し、心筋内酸素分圧測定のためポラログラフィー用白金針を心尖部附近の左室心筋内に固定した。1.5mg/kgのヘパリンを投与した後、脱血管(Bardic #12)を右頸静脈および同股静脈を経てそれ

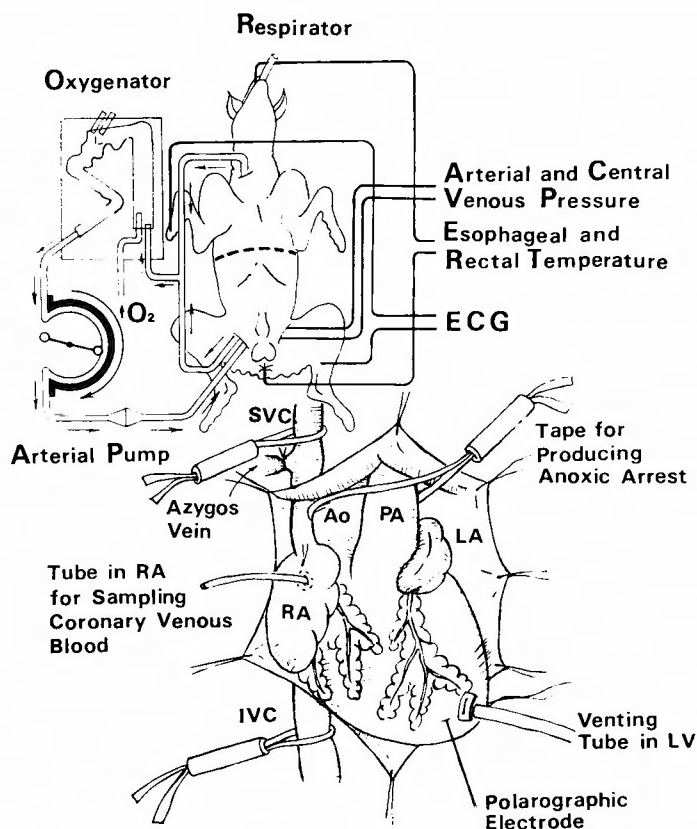


Fig. 1 Essential features to be measured or observed during experiment.

それぞれ上・下大静脈に、送血管 (Rüsch #12) を右股動脈に挿入し、体外循環装置に連結した。

体外循環回路の充填には10mg のヘパリンを加えた同種新鮮血 400ml とそれと同量の乳酸化リンゲル液を用いた。落差吸引により脱血し、送血にはDeBaKey型ローラーポンプを使用し、酸素附加にはメラ製 disposable sheet oxygenator (S.S.) 用い、送血量の1.5倍の純酸素を吹送した。さらに実験中の動物の体温を常温に保つために、回路の一部を42°Cの恒温水槽に浸した。送脱血のバランスのとれたところで完全体外循環に移行し、所定の時間上行大動脈を遮断した後、解除し、その後10分間、補助循環を行った後、カウンターショックによる除細動を行った。この際、心筋の物理的損傷を避けるため、カウンターショックは2回までとし、正常調律回復後10分間さらに体外循環を行い、その後ポンプを停止した。実験方法の概要をFig. 1に示す。

上行大動脈遮断時間は、30分 (I群)、45分 (II群)、

60分 (III群)、75分 (IV群)、90分 (V群)、105分 (VI群)、120分 (VII群) とし、各群3頭宛 (IV群のみ4頭) とした。

Ⅲ 測定方法

1) 直腸および中部食道温, 中心静脈圧, 心電図記録

直腸・中部食道温は日本光電社製 Model MGA-3型の電気温度計を用い測定し、中心静脈圧は右房の高さを0点とし cmH₂O で表わした。心電図は日本光電社製多用途2素子記録装置 (MR-20) を用い第II誘導で記録した。

2) 動脈圧

日本光電社製電気血圧トランスジューサー (MR-4 T) を用い、ひずみ・圧力計用前置増幅器 (RP-3) を介して、多用途2素子記録装置 (MR-20) で測定したが、体外循環直前および終了後の動脈平均圧は anoxic arrest 前後の心機能の変化を示す総合的指標として用いた。

3) 冠狀動・静脈血乳酸較差, 動脈血ガス分析

冠狀動脈血の代りに, 股動脈を用いて測定した. Coffman等⁵⁾および野沢²⁵⁾にならい, 冠狀静脈血は右房に挿入した細管により, 完全体外循環に移行した後, 上行大動脈遮断直前および遮断解除30—45秒後に採取した. 両者の除蛋白を行い, 遠心沈澱した後, その上清みに Lactate-Test Combination (Boehringer社製)を加え, 日立124分光光度計で340m μ の波長を用い, 酵素学的に乳酸を測定した²³⁾. かくして, 冠狀動・静脈血乳酸較差を算出した(正常では, 身体の他の部と異なり, 冠狀動脈血の方が静脈血の方より乳酸含有量が多い).

Corning社製 Model 160 pH/血液ガス分析装置で動脈血の pO₂, pCO₂, pH を測定した. ヘマトクリット値(%)は毛細管ヘマトクリット計(Adams Readacrit Microhematocrit Centrifuge), ヘモグロビン値はエルマヘモグロビンメーター(Model-303)で測定した. pCO₂, pH, ヘモグロビン値を用い, base excess を Siggaard-Anderson Nomogram³⁰⁾より算出した.

4) 心筋内酸素分圧

IBC社製 in vivo oxygen catheter を用い Multipurpose Oxygen Analyzer (Model 145-071) に接続して酸素分圧を測定した. 測定部位は心尖部とし, 心筋に対して電極針を斜めに刺入し, 心筋の浅層にその先端があるようにした. 上行大動脈遮断直前, 遮断中, 遮断解除後10分まで経時的に測定した.

5) 心筋微細構造

電顕用心筋小片は体外循環終了後, 心尖部より採取し, 直ちに, ほぼ1mm³の大きさに細切し, 0—4°Cの冷室内で4.15%, pH 7.4の緩衝グルタルアルデヒド中に, 2時間固定し, その後, カコジール緩衝液(pH 7.4)で十分洗浄し, 次いで1% OsO₄のMillonig緩衝液を用い, 0—4°Cで2時間の固定後, エタノール系列で脱水した. Luft¹⁹⁾に従い epon 包埋試料を作製した. このブロックを Porter-Blum MT-1 ウルトラミクロトームで薄切りし, 醋酸ウラニールとクエン酸塩の二重染色を行った後, 日本電子製 JEM-100B 電子顕微鏡で観察した.

IV 食道および直腸温, 灌流量および圧, 血液ガス, ヘマトクリット値の変動

上行大動脈遮断解除後の心蘇生および心機能に影響する因子として, 下記の検討を行った.

体外循環開始前, 食道温38.4 \pm 1.1°C, 直腸温38.8 \pm 0.7°Cであったが, 遮断解除時にはそれぞれ36.2 \pm 1.2°C, 36.8 \pm 1.2°Cとなり, 実験中はほぼ常温を保ち得た. 次いで, 灌流量は44 \pm 7ml/kg/min. (37 \pm 5~49 \pm 10ml/kg/min.), 灌流圧は, 50 \pm 12mmHg (38 \pm 2~58 \pm 16mmHg)であった. 動脈血ガス分析では, pO₂は平均388 \pm 127mmHgで, すべての動物で100mmHg以上に保たれた. pCO₂は平均28.2 \pm 7.4mmHg, pHは7.130 \pm 0.151, ヘマトクリット値は灌流前44.4 \pm 6.7%, 上行大動脈遮断解除後33.5 \pm 6.5%であった. base excessは平均-19.7 \pm 5.5で強い代謝性アシドーシスを示した.

V 実験結果

1) anoxic arrest 後の心蘇生状態

上行大動脈遮断を解除し, 10分間の補助体外循環後に除細動を行ったのであるが, III群まで, すなわち遮断60分までは全例補助循環により心電図上活発な心室細動波を認め, カウンターショックにより容易に正常調律を回復した. その後, さらに10分間の補助循環後, 体外循環を停止したが自らの心力で少なくともある程度の循環を維持することが出来た. しかるに, IV群以下, すなわち遮断75分以上では, 一般的に云って心室細動は微弱で, 心拍再開も遙かに困難であった. IV群(75分)1例, V(90分)およびVI(105分)群でそれぞれ1例, VII群(120分)2例に心拍再開を認めなかった. また, たとえ, 心拍を再開したとしても, 20分間の補助循環後, 体外循環を停止した場合, 動脈圧が低下するとともに, 急激に静脈圧が上昇し, 心不全のため, 全く自らの心力で循環を維持することの出来なかったものは, IV群1例, V群0例, VI群2例, VII群1例であった. 要するに, 体外循環を停止しても, 兎に角, 自力である程度の循環を維持出来たものは, IV群4例中2例, V群3例中2例, VIおよびVII群は3例中0例であった.

以上を要約すると, 60分までのanoxic arrestでは, 心拍再開は比較的容易で, 20分の補助循環後, すべての動物は, 体外循環を停止しても, 少なくとも自力である程度の循環を維持することが出来たが, 75分, 90分になると心拍再開は困難となり, 一部の動物のみがようやく自力で循環を維持することが出来た. 105分, 120分になると, たとえ, 心拍を再開しても, 最早心臓は全く循環を維持することが出来なかった.

2) anoxic arrest 前後の動脈平均圧の変動

anoxic arrest 後はその前に比較して動脈平均圧は低下した。動脈平均圧低下度を各群で比較するために、その減少率を下記の如き式によって求めた。なお、心拍再開不能および体外循環停止後全く循環を維持できなかったものの減少率を100%とした。

$$\text{動脈平均圧減少率 (\%)} = \frac{\text{arrest 前動脈平均圧} - \text{arrest 後動脈平均圧}}{\text{arrest 前動脈平均圧}} \times 100$$

各群の減少率平均値(%)は Table 1 の如くである。これを図示すれば Fig. 2 となる。遮断30分では25%前後の減少であったのに対し、45—120分の遮断では50%以上100%の減少を示した。統計的には、遮断30分と45分との間には有意差はなかったが ($p > 0.05$), 30分と60—120分との間ではこれを認めた ($p < 0.05$)。以上、動脈平均圧減少率を統計的にみれば、45分が安全限界と考えられるが、50%以上の減少率では常識的に考えて十分な循環を維持し得るか否か疑問であり、この点から30分を一応安全限界と推定した。

3) 冠状動・静脈血乳酸較差

上行大動脈遮断開始直前および遮断解除直後の冠状動・静脈血乳酸較差を求めた。遮断開始直前および解除直後の冠状動・静脈血乳酸較差 (mg%) の平均値は Table 2 の如くで、これを図示すれば Fig. 3 となる。較差が負となることは遮断中、心筋内で乳酸が産生されたことを示し、この較差は遮断30分より60分に至るまで比較的急激に増加するが、以後は遮断時間の延長にもかかわらず、進行性に増加しなかった。

遮断60分までは嫌気性代謝が持続し、心筋は活性を保っていることを示している。従って、乳酸代謝の面より、安全限界は60分と云うことが出来る。

4) 心筋内酸素分圧の変動

anoxic arrest 開始後心筋内酸素分圧は急激に低下し、2分後には、ほぼ arrest 前の50%となり、その後、5—6分の間は緩徐に減少し、遂には20%前後に止まった (Fig. 4)。

上行大動脈遮断解除後の10分間、連続的に心筋内酸

Table. 1 Changes of arterial mean pressure before and after onset of anoxic cardiac arrest for various periods

Group & Arrest Time (min.)	Arterial Mean Pressure (mmHg)		Decreasing Rate (%)	Mean \pm S. D.
	Before Arrest	After Arrest		
I 30	72	42	41.7	26.4 \pm 11.4
	78	60	23.1	
	77	66	14.3	
II 45	80	55	31.3	58.7 \pm 20.0
	93	20	78.5	
	137	46	66.4	
III 60	140	53	62.1	67.8 \pm 7.7
	104	39	62.5	
	150	32	78.7	
IV 75	124	35	71.8	82.5 \pm 18.2
	108	0	100.0	
	69	29	58.0	
	104	0	100.0	
V 90	96	27	71.9	74.0 \pm 20.5
	80	40	50.0	
	100	0	100.0	
VI 105	85	0	100.0	100.0 \pm 00.0
	82	0	100.0	
	108	0	100.0	
VII 120	62	0	100.0	100.0 \pm 00.0
	75	0	100.0	
	100	0	100.0	

Note : The arterial mean pressure was estimated at zero, when the heart could neither restore the normal beat after anoxic arrest nor maintain the circulation in the least even if it had restored the normal rhythm.

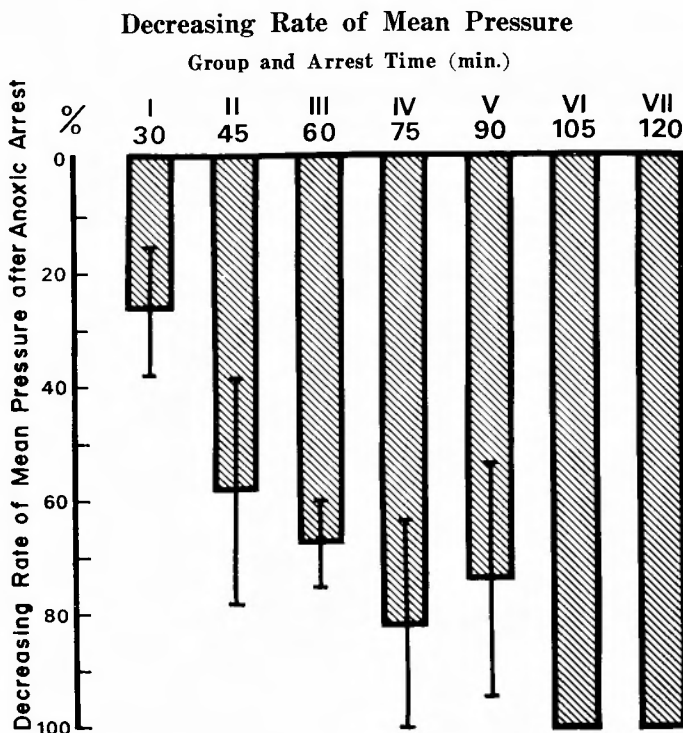


Fig. 2 The decreasing rate of arterial mean pressure after anoxic cardiac arrest in each group is represented as a bar graph. Generally, the longer arrest time, the more the decreased pressure. Although a difference of statistical significance is not found between group I and II in terms of the decreasing rate of arterial mean pressure, it may be assumed practically that the safety time limit of arrest is 30 minutes insofar as the duration of the arrest is concerned.

素分圧を測定したが、その変化には3つの異なったパターンが見られた (Fig. 5)。

すなわち、遮断解除後急激に上昇し、5分以内に対照値 (各々の遮断前値の分圧を100%とした) を凌駕し、その後ゆるやかに下降するもの、解除後、急激な上昇のみを示し、観察期間内では減少しないもの、遮断解除後、全く変化を示さないものの3型である。前2者は遮断30分から90分までの全例に見られた。最後のパターンは遮断105分および120分の群に見られ、すべての左室心筋は硬直していた。心筋内酸素分圧の変化より見れば、心筋の活性は少くとも遮断90分までは保持されるものと思われる。

5) 心筋微細構造の変化

実験終了後直ちに心尖に近い左心室壁より小片を採取し、電顕像について、核、ミトコンドリア、筋原線維の変化およびグリコーゲン顆粒の消長を中心に観察した。

i) 30分および45分遮断後の変化 (Fig. 6, 7)

anoxic arrest 30分および45分では電顕所見は殆んど同様で、核内クロマチンは均等に散在し (Fig. 7, Chr), 顆粒状凝集あるいは核辺縁への集積はまったく認めない。ミトコンドリアはその形状に変化なく、マトリックスの透明化、クリスタの配列のみだれ、分断を認めない (Fig. 6, B, 矢印)。筋原線維は収縮性を保ち、Z帯 (Fig. 6, A) のみでI帯は認められず、線維の配列は整然としている。細胞内浮腫を思わせる筋漿の開大、空隙化を認めない。グリコーゲン顆粒は豊富で、特に核の周辺に多く認められる (Fig. 6, A, および7, Gl)。その他筋小胞体 (Fig. 6, A, および7, 矢印)、間入板 (Fig. 6, A, Id), 毛細管 (Fig. 6, C, Cp) にも変化を認めない。

ii) 60分遮断後の変化 (Fig. 8)

核はほとんどの標本で正常であるが、時には核内のクロマチン凝集の傾向を示す (Fig. 8, B)。ミトコン

Table. 2 Changes of coronary arteriovenous lactate difference before and after anoxic cardiac arrest for various periods

Group & Arrest Time (min.)	Lactate (mg%) before Arrest				Lactate (mg%) after Arrest			
	A	V	A-V	Mean \pm S.D.	A	V	A-V	Mean \pm S.D.
I 30	82.6	80.0	2.6	8.6 \pm 5.5	98.8	98.8	0.0	-12.5 \pm 9.1
	48.4	32.4	16.0		52.7	74.4	-21.7	
	58.9	51.7	7.2		82.9	98.6	-15.7	
II 45	47.8	42.6	5.2	9.7 \pm 3.2	54.9	72.1	-17.2	-16.6 \pm 9.0
	61.8	50.8	11.0		79.5	106.8	-27.3	
	52.7	39.9	12.8		72.7	78.0	-5.3	
III 60	51.0	41.1	9.9	8.6 \pm 2.2	62.5	85.5	-23.0	-30.3 \pm 6.6
	33.4	23.1	10.3		47.9	86.8	-38.9	
	64.7	59.2	5.5		86.8	115.8	-29.0	
IV 75	62.7	53.9	8.8	4.2 \pm 5.6	66.6	92.6	-26.0	-30.8 \pm 20.5
	37.7	40.7	-3.0		50.2	53.7	-3.5	
	72.6	62.1	10.5		78.2	111.3	-33.1	
	65.5	64.9	0.6		73.9	134.8	-60.9	
V 90	86.1	81.1	5.0	6.4 \pm 6.2	133.5	167.3	-33.8	-29.9 \pm 14.3
	69.7	55.1	14.6		88.8	133.9	-45.1	
	83.8	84.3	-0.5		129.8	140.5	-10.7	
VI 105	66.5	58.2	8.3	9.6 \pm 11.7	73.4	87.0	-13.6	-25.9 \pm 20.4
	83.7	59.1	24.6		102.8	157.5	-54.7	
	70.9	74.9	-4.0		73.7	83.2	-9.5	
VII 120	40.1	39.2	0.9	7.3 \pm 8.5	70.4	113.9	-43.5	-40.6 \pm 4.2
	73.8	72.0	1.8		118.4	153.0	-34.6	
	60.9	41.6	19.3		90.2	133.9	-43.7	

Note: A is the lactate value in the coronary arterial blood; B the same thing in the coronary venous blood; A-V the difference between them.

ドリアは大部分のものはほとんど正常であるが、時にマトリックスの透明化を認める (Fig. 8, A)。クリスタの分断、ミトコンドリアの融解を来したものはない。筋原線維も正常で、細胞内浮腫は認められない。グリコーゲン顆粒は豊富である。一般に、60分遮断群は30、45分遮断群と大差はない。

iii) 75分遮断後の変化 (Fig. 9)

核、ミトコンドリア、筋原線維の状態は60分遮断群と大差はなかったが、核近傍の空隙化 (Fig. 9, S) 傾向がみられ、細胞内浮腫が示唆された。グリコーゲン顆粒の減少を認めた。

iv) 90分遮断後の変化 (Fig. 10)

核内クロマチンの凝集、辺縁集積化 (Fig. 10, A, Chr) が比較的明白となり、ミトコンドリアの多くは変形するが (Fig. 10, A, 矢印)、殆んど例ではマトリックスおよびクリスタ (Fig. 10, B, M) には著変がない。60分あるいは75分遮断群と大差が認められなかったが、細胞内浮腫による筋原線維間や核近傍の空

隙化 (Fig. 10, A, S) が明らかとなる。グリコーゲンの顆粒はまばらに点在する程度にまで減少し、ところによってはほとんど消失する。

v) 105分および120分遮断後の変化 (Fig. 11, 12)

105分遮断群に比較して120分遮断群では核およびミトコンドリアの変化は一層著明であったが、本質的には大差がなかった。核内クロマチンの凝集、辺縁集積化 (Fig. 12, Chr) が更に著明となる。ミトコンドリアの膨化と空隙化、マトリックスの著しい透明化、クリスタの分断と減少が認められるようになる (Fig. 11, 12, M)。膨化したミトコンドリアによって、Z帯とZ帯の間で筋原線維が弧状に圧迫されている。グリコーゲン顆粒はまったく認められなくなる。

以上の如く、微細構造の変化を検索するに75分の遮断後には核の変化およびミトコンドリアの変化はまた出現しないが、心筋浮腫とグリコーゲン顆粒の減少が出現するので、電顕所見上安全限界は60分と考えられる。

Coronary Arteriovenous Lactate Difference after Anoxic Arrest

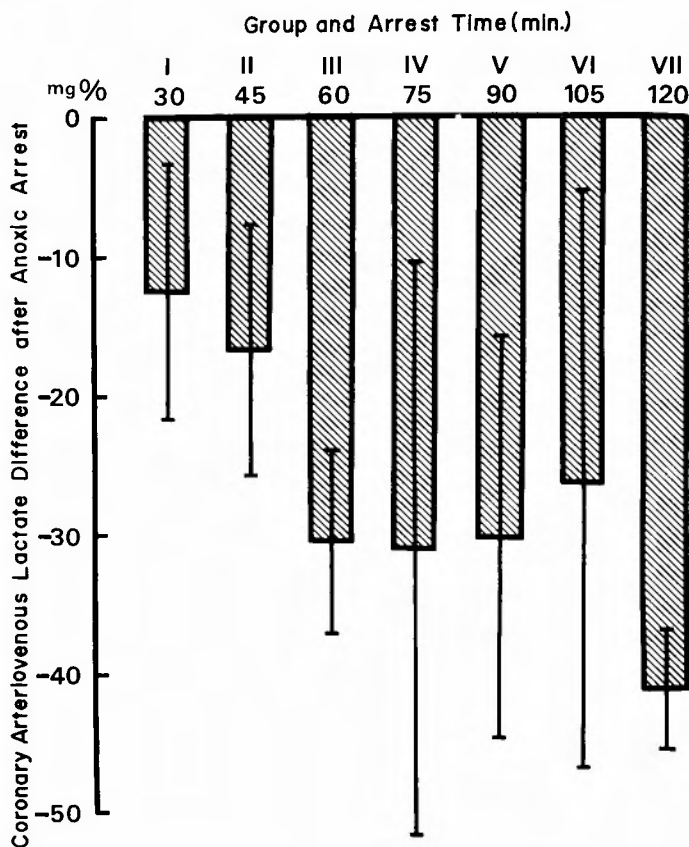


Fig. 3—The coronary arteriovenous lactate difference after anoxic cardiac arrest in each group is represented as a bar graph. With an arrest of 60 minutes or less, the negative balance increased nearly in proportion to its duration, while this value did not increase any further when the heart was arrested more than 60 minutes. The safe period is believed to be 60 minutes, because it is possible to maintain the intramyocardial anaerobic metabolism when the heart is arrested within this period.

VI 考 察

上行大動脈遮断による心筋虚血の安全限界は主に心臓の機能、代謝、微細構造の面より検討されてきたが、単一の示標により論じられていることが多く、必ずしも意見の一致を見ていない。しかし、このことは種々の面より検討し、総合的に判断されるべきものと思われる。まず遮断解除後の補助循環時間に関して、O'Connor 等²⁶⁾は、30分から45分の anoxic arrest で

30分間の補助循環が必要であるとし、Brantigan 等³⁾は補助循環停止の時期を決めるに際し、冠血流遮断後12分から15分の反応性充血期を経たのち、はじめて心筋が酸素を利用できるようになると述べている。著者は遮断解除後20分の補助循環を行った。30—60分の遮断では全例蘇生が可能で、体外循環停止後ある程度自力で循環を維持することができたが、90—120分遮断では心拍の再開の有無にかかわらず左室心筋の攣縮性硬直が著明で、心機能不全の状態にあった。この現象

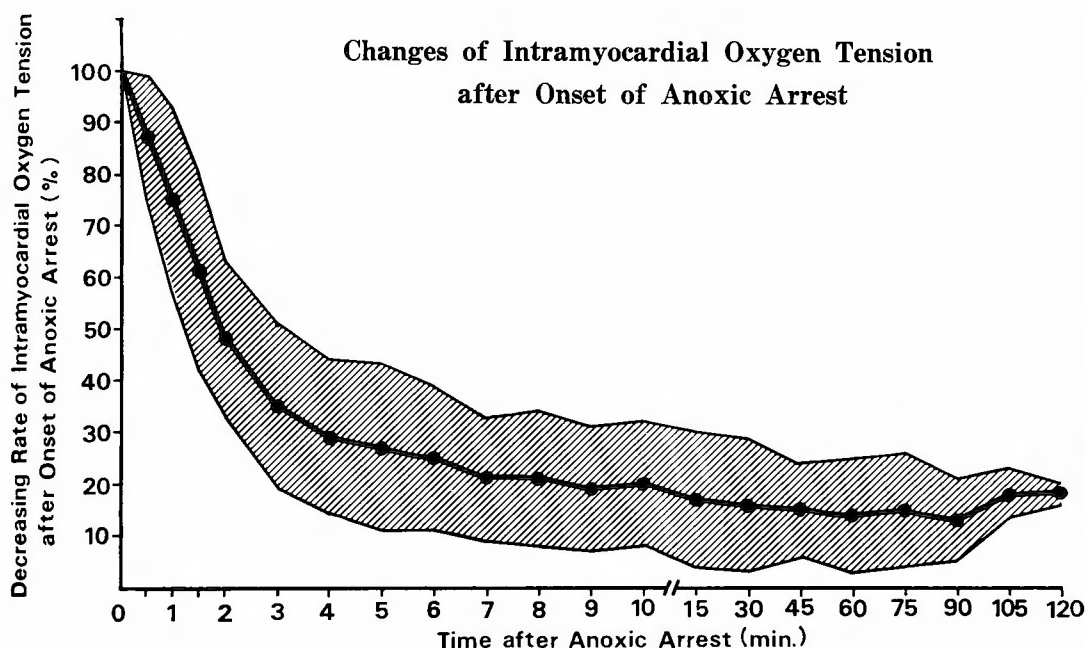


Fig. 4 Decreasing rates of intramyocardial oxygen tension after onset of anoxic arrest measured polarographically are plotted against lapsed times. During the first 2 minutes of the arrest, the oxygen tension fell abruptly to approximately 50% of the pre-arrest value. Subsequently, a gradual decrease for a few minutes toward 20% was observed. The mean value and range of change are represented by the curve and crosshatched area, respectively.

は左室心筋肥大または心筋線維症の著明な例の anoxic arrest の後に起り易いいわゆる Cooley 等⁹⁾の “stone heart” の状態に類するものではないかと思われる。これはいかなる治療にも反応せず、完全に非可逆的である⁶⁾³²⁾。犬の常温下においても Gott 等¹⁰⁾は平均約 50 分の冠血流遮断で心筋硬直の状態が起り始め 80 分で完成すると報告しているが、我々は 60 分遮断でもこのような状態を認めなかったが、90 分遮断で初めて出現した。

実験終了時には base excess は平均 -19.7 ± 5.5 で、強い代謝性アシドーシスを示し、このため心機能はかなり障害されるものと考えられる。しかしアシドーシスの矯正はもちろん末梢循環の改善、心筋収縮力の増強のための薬剤投与は行わなかった。このような条件下で、anoxic arrest 後の動脈平均圧を各群で比較すると、45 分以上では 50% 以上の減少率であるのに対し、30 分では 25% 前後の減少で、両者の間に統計的有意差を認めなかったけれども、常識的に判断して安全限界を 30 分と推定した。しかし、動脈平均圧は純粋に心筋の機能を反映しているとはいえず、末梢循環の

状態によっても大きく影響されるので、心機能を一層純粋に反映する検索を行うべきである。

一般に心収縮のエネルギーは ATP によって供給されるが、好氣的条件下での ATP 産生は主にミトコンドリアにおける酸化的リン酸化反応によって行われる。乳酸はこの ATP 産生のためのエネルギー源となり、冠状動脈血中の乳酸は心筋によって摂取される。したがって、好氣的条件下における冠状動・静脈血乳酸較差は正となる。これに反して、嫌氣的条件下では酸化的リン酸化反応は進まず、代償的に解糖の亢進によって ATP 産生が行われ、その結果乳酸が産生される。したがって冠状動・静脈血乳酸較差は負となる。著者は心筋の乳酸代謝の面から安全限界を検討した。

Isom 等¹⁵⁾は臨床例で、中等度低体温下で ($30-34^{\circ}\text{C}$)、冠血流遮断が 15 分以内のものと、それ以上のものとは、統計的有意差をもって乳酸産生の増大を認めたことから 15 分以内を血流遮断の安全限界とした。

野沢²⁵⁾は臨床的に、上行大動脈遮断 15 分では常温でも 31°C の低体温でも冠状動・静脈血乳酸較差の逆転

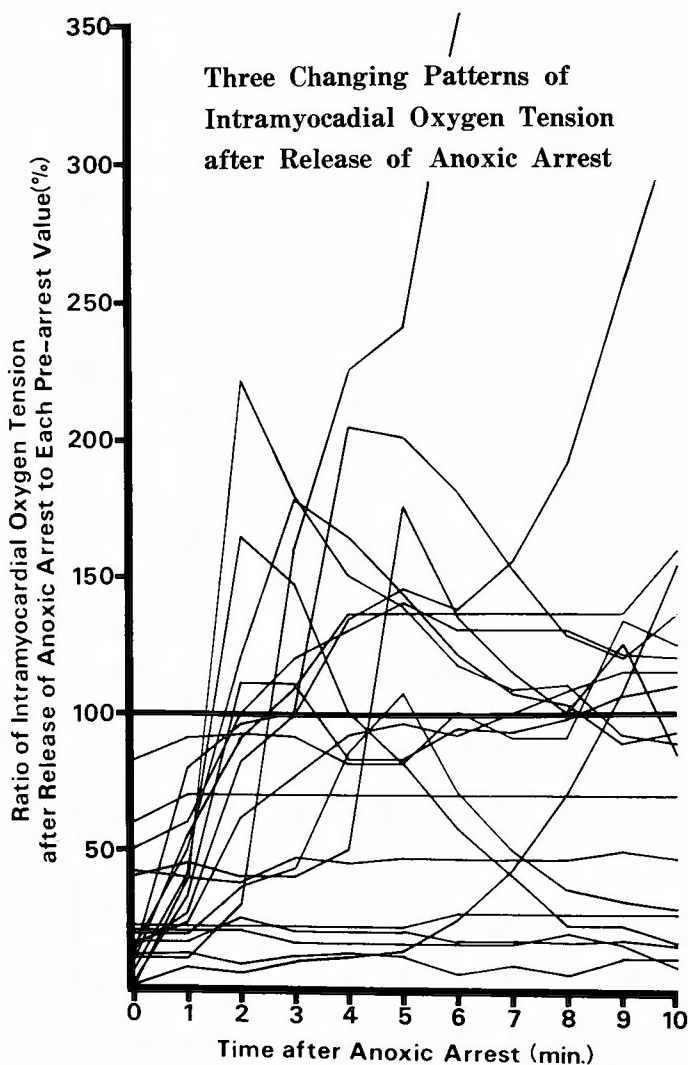


Fig. 5 Changes of the intramyocardial oxygen tension after release of anoxic arrest represented as percentages of each pre-arrest value are plotted against lapsed times during 10 minutes, in three different patterns; (a) abrupt rise above pre-arrest value with subsequent gradual fall, (b) progressive increase, (c) no appreciable change. The last pattern which is reflected by myocardial inactivity, is seen after anoxic arrest of a longer period (more than 90 minutes).

には大差なく、冠血流再開10分後にはかなり回復するが、遮断が20分を越えると遮断解除直後の乳酸量が著しく多くなることから1回の遮断は15分を越えない方がよいと結論している。Goldschlager等⁹⁾も臨床例で、中等度低体温(31—33°C)下、1回が4分から20分までの間歇的上行大動脈遮断では冠血行再開5分後には乳酸代謝は正常になることを認めている。以上の如

く、心筋の乳酸代謝からみて15分または20分を安全限界としている報告が多い。しかし、嫌氣的条件下における心筋内の解糖の充進をグルコース液、あるいはグルコース・インスリン・カリウム液(GIK液)によって補足すれば、一層長期間の血流遮断によっても心機能が比較的よく維持される¹⁾⁽¹¹⁾⁽¹³⁾⁽¹⁸⁾と報告されている。

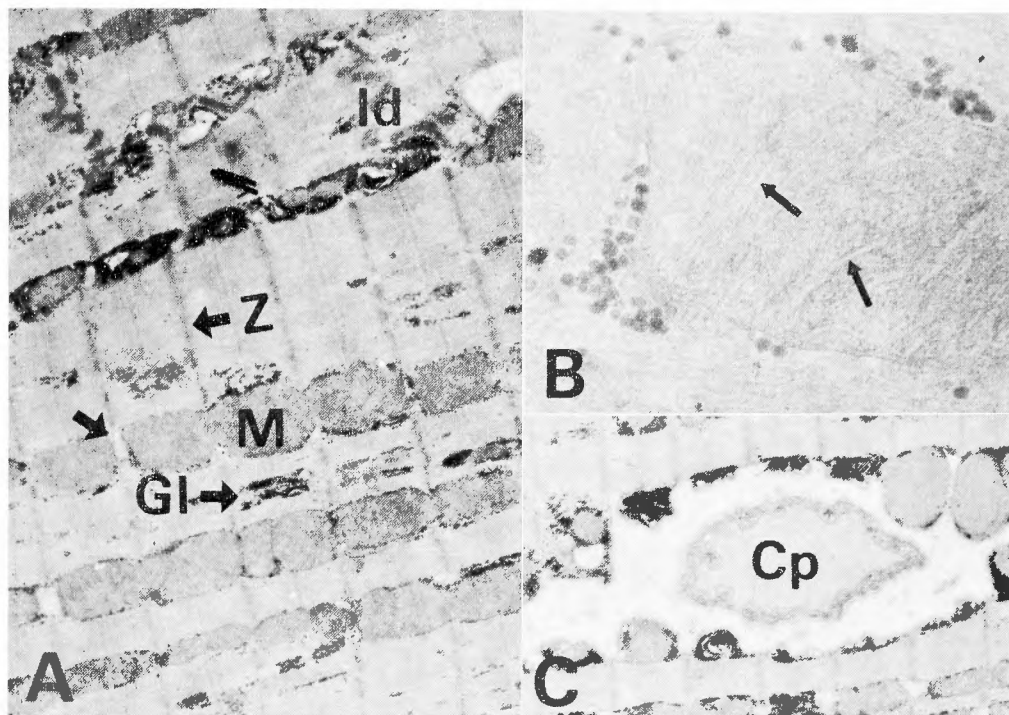


Fig. 6 Electron micrograph showing myocardium subjected to anoxic arrest of 30 minutes. There are no abnormal findings; the figure shows distinctly defined cristae and matrix of mitochondria, no disarrangement of myofibrils and Z-bands, and abundant glycogen granules. **A** ($\times 6,100$); Id=intercalated disc, Z=Z-band, M=mitochondria, arrow=sarcoplasmic reticulum, and Gl=glycogen granules. **B** ($\times 61,200$); arrows=cristae of mitochondria. **C** ($\times 6,100$); Cp=capillary.

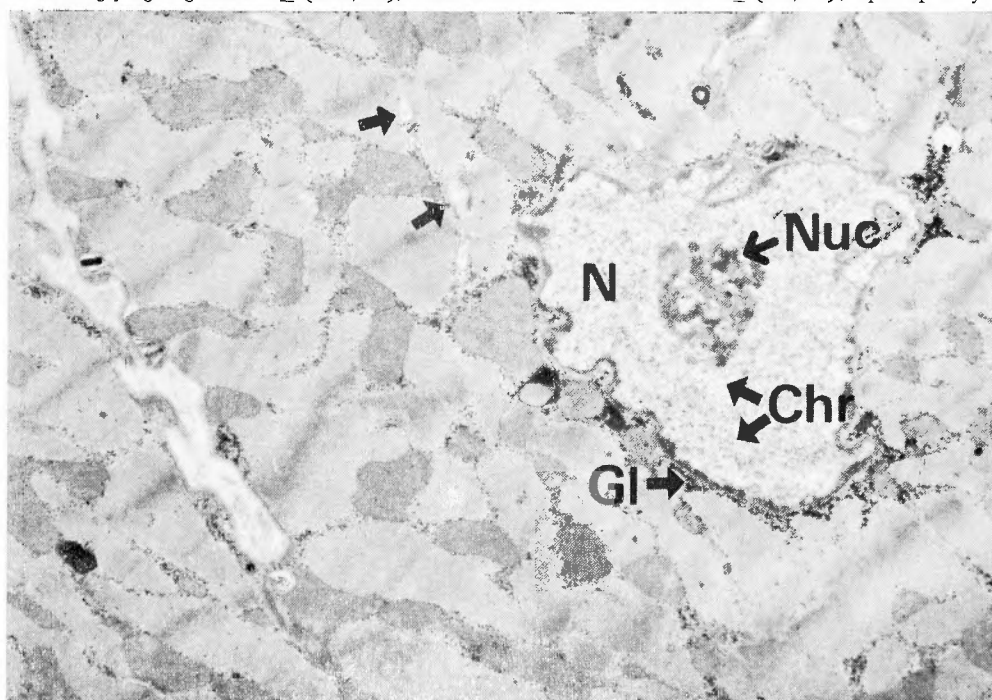


Fig. 7 Electron micrograph showing myocardium subjected to anoxic arrest of 45 minutes. Findings are almost the same as those shown in Fig. 6. Clumping and margination of nuclear chromatin are not seen. N=nucleus, Nuc=nucleolus, Chr=chromatin, Gl=glycogen granules, and arrows=sarcoplasmic reticulum. ($\times 9,000$)

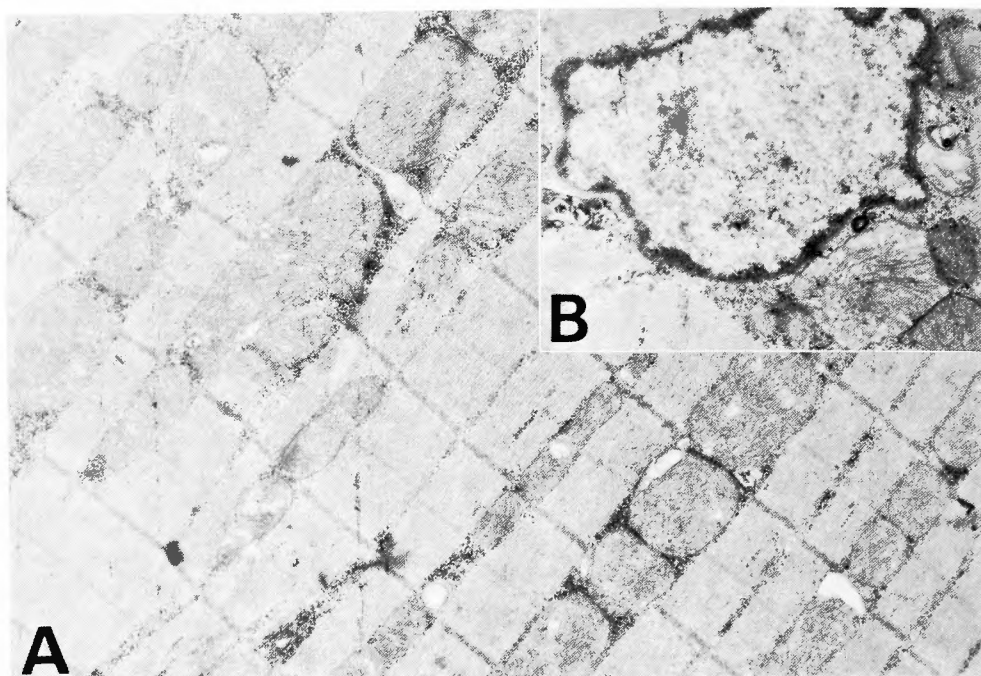


Fig. 8 Electron micrograph showing myocardium subjected to anoxic arrest of 60 minutes. In some parts, a mild decrease in matrix density of mitochondria (**A**, $\times 10,200$) and a clumping of nuclear chromatin (**B**, $\times 12,000$) are found. Findings other than these are almost the same as those shown in Figs. 6 and 7. Glycogen granules are still abundant.

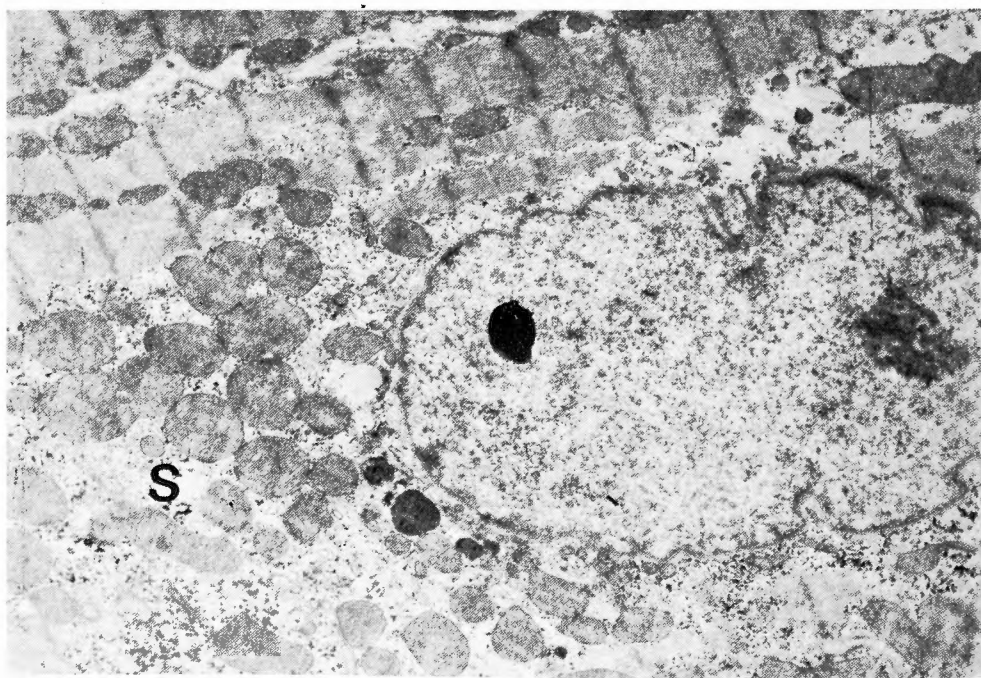


Fig. 9 Electron micrograph showing myocardium subjected to anoxic arrest of 75 minutes. Intracellular edema, manifest as a wider separation of perinuclear cytoplasmic elements, is clearly found. Glycogen granules are slightly decreased in number. S=intracellular space. ($\times 9,000$)

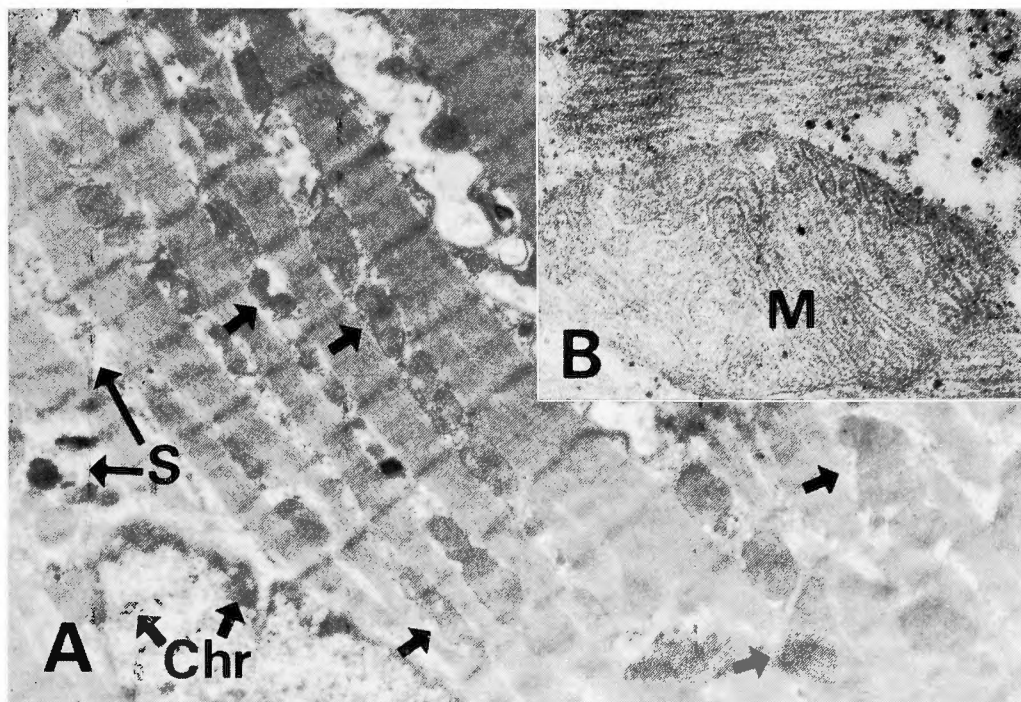


Fig. 10 Electron micrograph showing myocardium subjected to anoxic arrest of 90 minutes. Clumpig and margination of nuclear chromatin (A, Chr), and intracellular edema (A, S) are clearly shown. Most mitochondria are deformed (A, arrows), but their matrix and crista are maintained almost normally (B, M). Glycogen granules are markedly decreased in number and in some parts have become completely absent. ($\times 9,000$)

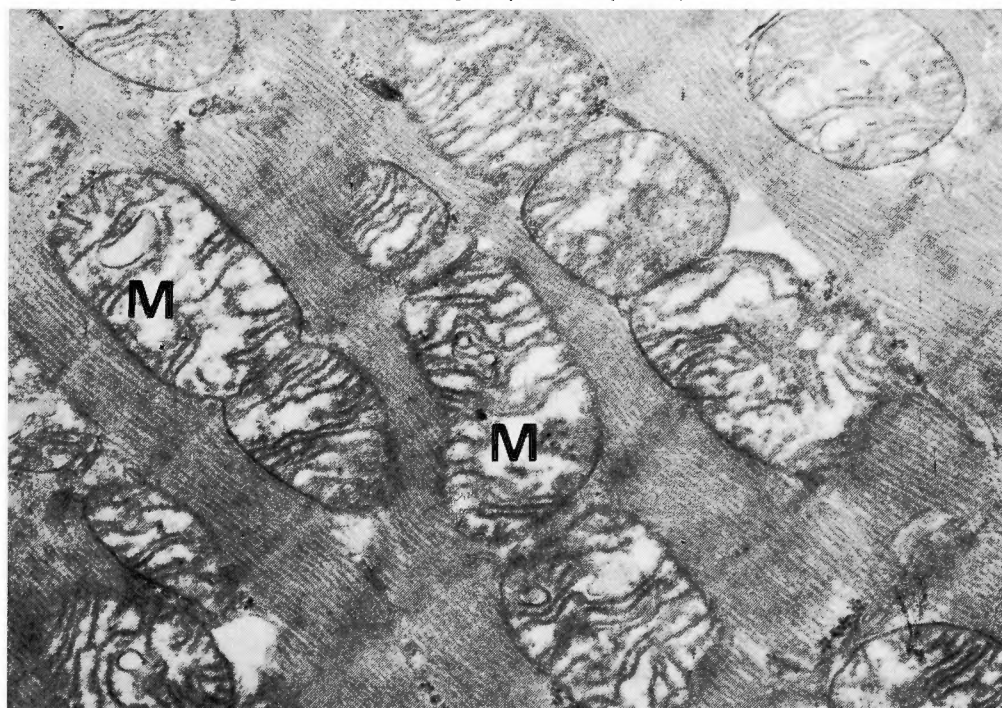


Fig. 11 Electron micrograph showing myocardium subjected to anoxic arrest of 105 minutes. Marked changes are found in almost all mitochondria; swelling with vacuolization by which myofibrils are pressed from outside to become narrow between both Z-bands, and disruption and loss of cristae. Glycogen granules are not found at all. M=mitochondria. ($\times 25,500$)

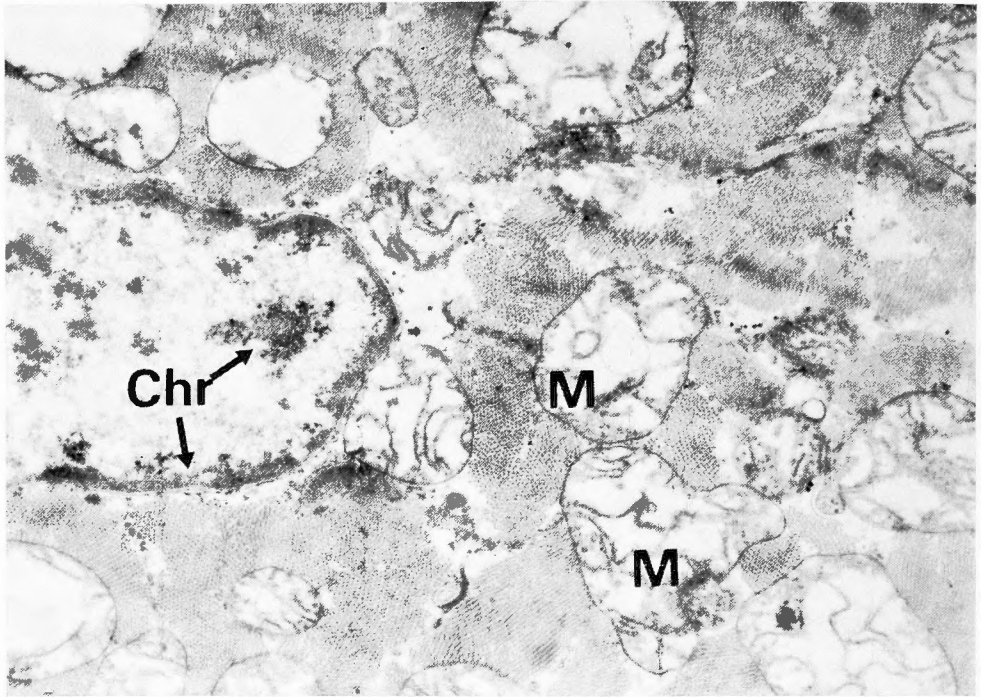


Fig. 12 Electron micrograph showing myocardium subjected to anoxic arrest of 120 minutes. Figure shows more advanced changes in nuclear chromatin (Chr) and mitochondria (M) than those shown in Figs. 10 and 11. ($\times 15,000$)

本実験では冠状動・静脈血乳酸較差からみると60分遮断群までは乳酸産生は増加するが、それ以上の遮断では増加しなかった。すなわち、解糖現象は遮断60分までは持続するが、それ以上では停止することが認められた。従って安全限界は60分といえる。

ポラログラフィーにより上行大動脈遮断による心筋内酸素分圧の推移を検討したが、心筋内酸素の絶対値を測定することが可能か否かについては、現在のところいまだ未解決の問題があり²⁴⁾、測定値そのものの比較は無意味である²⁹⁾。現在のところポラログラフィーの使用法として、各個体における測定値の変動を比較検討するのが最も妥当であると思われる。

さて、我々の実験では上行大動脈遮断により、心筋内酸素張力は遮断後2分間は急激に直線的に下降し、遮断前値の約50%となりその後数分間は緩徐に下降し、20%前後の値で遮断解除まで経過した。同様の現象は Greenberg 等¹²⁾によっても認められ、初期の直線的下降部は心筋の好氣的代謝を示すものであるとした。また Brantigan 等³⁾は mass spectrometer を用いて心筋内酸素分圧を測定し、大動脈遮断8分以内に

酸素分圧は最低レベルに達し、好氣性代謝はそれまでに終了すると述べている。関²⁹⁾はこのような心筋内酸素張力の変化には細胞の酸素消費以外にも多くの因子²⁸⁾が関与すると報告している。いずれにせよ、上行大動脈遮断によって生ずる心筋内酸素分圧曲線は7-8分以内に殆ど一定の状態となり、以後はそのまま経過する。

遮断解除後の心筋内酸素分圧の変動は10分間にわたり追跡したが、短時間に急激に上昇し、その後徐々に遮断前値に近い値まで下降するものおよび観察期間中上昇しつづけるものは、90分までの遮断群に見られ、解除後といえども殆ど不変のものは105分および120分遮断群に見られた。後者は左室心筋硬直と関係があった。遮断解除後の心筋内酸素張力の上昇は反応性充血と思われる、これを生じないいわゆる“stone heart”は阻血によって不可逆性に心筋が障害されたと解すべきである^{6,32)}。一般に冠血行再開後の反応性充血期には A-V shunt の開存によって冠静脈洞の酸素濃度は高値を示すことが知られている³¹⁾。90分までの遮断を解除した後、最も多数に認められたのであるが、心

筋内酸素張力が急激な一時的上昇の後、ゆるやかに下降したのは、反応性充血によって起った心筋への多量の血流がその後間もなく A-V shunt によって心筋をバイパスしたためと、心筋の酸素摂取能力が徐々に回復してきたことに関係していると思われる。

冠血行遮断による心筋の形態学的変化は、当然心機能に影響を与え、特に左室心筋の変化が重大である。この理由から電頭用組織片は左室壁の心尖附近より採取した。

上行大動脈遮断によって生ずる心筋微細構造の変化は諸家⁴⁾⁽¹⁷⁾⁽²¹⁾⁽³¹⁾によって研究され、ほぼ同様の結果が報告されている。すなわち、それらの変化は、核内クロマチンの凝集および辺縁集積、ミトコンドリアの膨化、変形、マトリックスの濃度低下、クリスタの配列異常、分断、融解、さらにミトコンドリア内の空胞形成、筋原線維およびZ帯の配列異常、筋漿の空隙化によって示される細胞内浮腫、グリコーゲン顆粒の減少または消失等である。

本研究における犬の心筋は上行大動脈遮断によって上記の如き構造上の変化を遮断時間の長短により種々の程度にきたしている。これらは遮断解除後の冠血行再開によってある程度回復されるであろう。著者は心筋が障害を受けてもそれが比較的容易に可逆的であれば安全と考えた。したがって、ある時間の遮断後血行再開によって蘇生した状態の心筋微細構造がほぼ正常であればその遮断時間は安全といえる。そこで遮断解除後20分間の補助体外循環を行って心筋微細構造を検索した。核の変化は30分、45分遮断ではまったく認めず、以後遮断時間が長ずるにつれてクロマチンの凝集、辺縁集積の傾向を認めるようになるが、60分、75分遮断ではそれほど著明なものではない。しかし105分、120分ではクロマチンの変化が著明となった。ミトコンドリアには75分遮断まで著変を認めなかったが、90分遮断例の一部、105分および120分遮断例の全部にマトリックスの透明化、クリスタの分断、配列異常、数の減少、および空胞形成等の変化が認められた。筋原線維は75分遮断までは正常で、90分遮断において線維およびZ帯の配列のみだれが認められるようになったが、105分および120分の遮断ではむしろこれらの変化は減少していた。細胞内浮腫は75分遮断より認められ、90分遮断において著明となったが、105分、120分では筋漿の空隙化は認められなかった。グリコーゲンの顆粒は75分遮断より減少し始め、90分遮断でほとんど認められなくなり、105分、120分ではまった

く消失した。

以上の所見は上行大動脈遮断解除後20分の体外循環を行って得られたものであるが、30分遮断と60分遮断との間では冠血行遮断そのものによる一次的な微細構造上の変化には本質的に相違はないといわれている⁴⁾⁽¹⁴⁾⁽²¹⁾⁽³¹⁾。ところが心機能の面よりすれば30分遮断と60分遮断とでは、著者も認めた如く、明らかな相違があり、60分遮断またはそれ以上では長期生存が得られないことが知られている²²⁾⁽³¹⁾。近森⁴⁾によれば30分遮断によって生じた心筋の微細構造上の変化は20—30分の体外循環による冠血行補助で遮断前の状態に回復し、Copeland 等⁷⁾も60分の冠血行補助によって同様の効果を認めた。Miller 等²²⁾は動物で30分遮断してその後24から48時間またはそれ以上経て検索すると、心筋の微細構造は正常に復していることを確認した。これに反して、近森は50分遮断になると冠血行補助を60分行っても心筋の微細構造の回復は完全でないといふ、Copeland 等も同様なことを述べている。このように30分遮断と60分遮断とでは冠血行補助を行った後の電頭所見の回復状態には明らかな相違がみられる。著者の実験では遮断解除後20分の冠血行補助を行ったのであるが、60分遮断までは核、ミトコンドリア、筋原線維、グリコーゲン顆粒はいずれも正常に近く回復し、細胞内浮腫も見られなかった。ある時間の血流遮断によって生じた心筋の微細構造の変化はその後の血流再開によって回復する可能性があるが、一層長時間の遮断を行った場合にはもはや回復しないことを示している。

以上、心筋微細構造の面より判断すると、60分が安全限界であるといえる。

Ⅶ 総括および結語

犬を用い、常温・体外循環下に上行大動脈を種々な時間(30分から15分間隔で120分まで)遮断することによって阻血性心停止を起さしめ、心蘇生後、動脈平均圧、冠状動・静脈乳酸較差、筋内酸素張力、心筋電頭像を検討し、冠血行遮断時間の安全限界を知らんとした。遮断解除後、約20分の体外循環による循環補助を行った。結果は下記の如くである。

1) 動脈平均圧減少率(遮断前値に対する遮断解除後の減少値の百分比)

30分遮断と45分遮断との減少率の間には統計的有意差を認めなかったが、60分またはそれ以上の遮断との間にはこれを認めた($P < 0.05$)。しかし、45分遮断

後ではこの減少率は50%以上であり、常識的に考えて循環維持は困難と思われ、30分遮断では減少率は25%前後であった。従って動脈平均圧よりみて安全限界は30分と判断した。

2) 冠状動・静脈乳酸較差の変動

遮断前は正であった較差が、遮断後は負となり、しかもこの負のバランスは60分の遮断までは遮断時間の延長にほぼ比例して増加するが、60分以上となると、このような進行性増加は認められなくなった。すなわち60分までは心筋の嫌氣的条件下における解糖により乳酸の産生が行われるが、これより遮断が長くなると心筋細胞の代謝性活動が消失する。従ってこの面よりすれば60分が安全限界となる。

3) 心筋内酸素分圧の変動

ポラログラフイーにより測定した。遮断開始により、まず心筋内酸素分圧は急激に減少し、7, 8分で最低値(術前値の20%前後)となる。遮断解除により、90分遮断までは心筋の反応性充血を認めたがそれ以上になるとこれが認められなくなった。すなわち、遮断解除後の心筋内酸素分圧の変動よりすれば、少なくとも遮断90分までは心筋の活性が保たれているものと思われる。

4) 心筋電顕像の変化

遮断60分までは心筋微細構造の変化はみられなかった。75分、90分の遮断で核の軽度の変化、心筋浮腫、グリコーゲン顆粒の減少が現われ、105分、120分になると核の変化は一層著明となり、ミトコンドリアの崩壊をきたした。従って、この面よりすれば安全限界は60分と考えられる。

5) 1), 2), 3), 4)より総合的に判断すれば、常温下の冠血流遮断の安全限界は30分と判断される。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師八牧力雄教授ならびに電子顕微鏡について御指導を賜った第1病理学内野文弥教授に深謝すると共に、実験に際し直接御指導と御助言を頂いた教室の藤井康宏講師、また御協力いただいた教室員各位に深謝する。

本論文の要旨は、第27回日本胸部外科学会総会ならびに第75回日本外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Austen, W.G., Greenberg, J.J. and Piccinini, J.C.: Myocardial function and contractile force affected by glucose loading of the heart during anoxia. *Surgery*, **57**: 839, 1965.
- 2) Bloodwell, R.D., Kidd, J.N., Hallman, G.L.,

- Burdett, W.J., McMurtery, M.J. and Cooley, D.A.: Cardiac valve replacement without coronary perfusion. *Prosthetic heart valve* (Editor-in-Chief: Brewer, L.A., III). Springfield, Ill., Chales C Thomas, p. 397-418, 1969.
- 3) Brantigan, J.W., Perna, A.M., Gardner, T.T. and Gott, V.L.: Intramyocardial gas tensions in the canine heart during anoxic cardiac arrest. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **134**: 67, 1972.
- 4) 近森淳二: 冠血流遮断による阻血性任意心拍停止法の研究: 心筋の電子顕微鏡学的研究. *Jap. Circul. J.*, **32**: 1743, 1968.
- 5) Coffman, J. D. and Gregg, D. E.: Oxygen metabolism and oxygen dept repayment after myocardial ischemia. *Am. J. Physiol.*, **201**: 881, 1961.
- 6) Cooley, D.A., Real, G.J. and Wukasch, D.C.: Ischemic contracture of the heart: "Stone heart". *Am. J. Cardiol.*, **29**: 575, 1972.
- 7) Copeland, J., Kosek, J.C. and Hurley, E. J.: Early functional and ultrastructural recovery of canine cadaver hearts. *Circulation*, **37**: 188, 1968 (Suppl. II).
- 8) Ebert, P.A., Greenfield, L.T., Austen, W.G. and Morrow, A.G.: Experimental comparison of methods for protecting the heart during aortic occlusion. *Ann. Surg.*, **155**: 25, 1962.
- 9) Goldschlager, N., Gerbode, F., Osborn, J.J. and Cohn, K.E.: Patterns of myocardial oxygen and lactate extraction in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Am. Heart J.*, **83**: 167, 1972.
- 10) Gott, V.L., Dutton, R.C. and young, W.P.: Myocardial rigor mortis as an indicator of cardiac metabolic function. *Surg. Forum*, **13**: 172, 1962.
- 11) Greenberg, J.J., Piccinini, J.C. and Austen, W.G.: Hyperglycemic coronary perfusion: Effect of hypothermia on myocardial function during cardiopulmonary bypass. *Ann. Surg.*, **162**: 1046, 1965.
- 12) Greenberg, J.J., and Edmunds, L.H.: Effect of myocardial ischemia at varying temperatures on left ventricular function and tissue oxygen tension. *J. Thorac. Cardiovas. Surg.*, **42**: 84, 1961.
- 13) Hewitt, R.L., Lolley, D.M., Adrouny, G.A. and Drapanas, T.: Protective effect of glycogen and glucose on the anoxic arrested heart. *Surgery*, **75**: 1, 1974.
- 14) 飯島宗一: 心血管系, 心臓, 日本病理学会編, 電子顕微鏡による細胞病理学図譜. 岩波書店, 東京, 1967, 110頁.
- 15) Isom, O.W., Kutin, N.D., Falk, E.A. and

- Spencer, F.C. : Patterns of myocardial metabolism during cardiopulmonary bypass and coronary perfusion. *J. Thorac. Cardiovas. Surg.*, **66**: 705, 1973.
- 16) Kirsch, U., Rodewald, G. and Kalmár, P. : Induced ischemic arrest : Clinical experience with cardioplegia in open heart surgery. *J. Thorac. Cardiovas. Surg.*, **63** : 121, 1972.
- 17) Kottmeier, C. A. and Wheat, M. W., Jr. : Ultrastructural evaluation of myocardial preservation during cardiopulmonary bypass : The mitochondrion. *J. Thorac. Cardiovas. Surg.*, **52** : 786, 1966.
- 18) Lolley, D. M., Hewitt, R. L. and Drapanas, T. : Retroperfusion of the heart with a solution of glucose, insulin and potassium during anoxic arrest. *J. Thorac. Cardiovas. Surg.*, **67** : 364, 1974.
- 19) Luft, J. H. : Improvements in epoxy resin embedding methods. *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **9** : 409, 1961.
- 20) MacGregor, D. C., Mehta, V. S., Metni, F. N., Krajicek, M., Kryspin, J., Botz, C. C. and Trimble, A. S. : Normothermic anoxic arrest of the heart. Is there a means of estimating the safe period? *J. Thorac. Cardiovas. Surg.*, **64** : 833, 1972.
- 21) Miller, D. R., Rasmussen, P., Klionsky, B., Cossmann, F. P. and Allbritten, F. F., Jr. : Elective cardiac arrest : Its effect on myocardial structure and function. *Ann. Surg.*, **154** : 751, 1961.
- 22) Miller, D. R., Rasmussen, P. and Klionsky, B. : Reversibility of morphologic changes following elective cardiac arrest. *Ann. Surg.*, **159** : 208, 1964.
- 23) 水上茂樹, 鈴木チヨ : 乳酸の酵素的測定法. 臨床検査, **10** : 631, 1966.
- 24) Moss, A. J. : Intramyocardial oxygen tension. *Cardiovas. Res.*, **3** : 314, 1968.
- 25) 野沢達郎 : 体外循環における心筋代謝の臨床的研究—とくに上行大動脈単純遮断法および人為的心室細動法の安全限界について—. 日脳外会誌, **18** : 884, 1970.
- 26) O'Connor, J., Kamal, I. and O'Donnell, B. : the influence of delayed defibrillation on the survival of the canine heart after anoxic arrest. *J. Thorac. Cardiovas. Surg.*, **65** : 872, 1973.
- 27) Sato, R., Ogawa, K., Okada, M., Takeda, Y. and Kimura, K. : Studies on the maximal time limit for total occlusion of the coronary circulation by determination of the enzymic activity level in blood. *J. Thorac. Cardiovas.*, **53** : 231, 1967.
- 28) 関 清, 山根至二, 宮下英夫, 渡辺滋堯 : ポーラログラフ法—特に心筋内酸素濃度の変動について—. 呼吸と循環, **9** : 685, 1961.
- 29) 関 清 : 心筋組織の酸素圧について, 心臓, **1** : 782, 1969.
- 30) Siggaard-Anderson, O. : Blood acid-base alignment nomogram. Scales for pH, pCO₂, base excess of whole blood of different hemoglobin concentrations, plasma bicarbonate and plasma total-CO₂. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **15** : 211, 1963.
- 31) Stemmer, E. A., McCart, P., Stanton, W. W., Jr., Thibault, W., Dearden, L.S. and Connolly, J. E. : Functional and structural alterations in the myocardium during aortic crossclamping. *J. thorac. Cardiovas. Surg.*, **66** : 754, 1973.
- 32) Wukasch, D. C., Reul, G. J., Milam, J. D., Hallman, G. L. and Cooley, D. A. : The "stone heart" syndrome. *Surgery*, **72** : 1071, 1972.